

AMIDES OF ACIDS, METHOD FOR THEIR PREPARING AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED ON THEREOF**Publication number:** RU2208608**Publication date:** 2003-07-20**Inventor:** JAMADA AKIRA (JP); AOKI SATOSI (JP)**Applicant:** FUDZISAVA FARMAS JUTIKAL KO LT (JP)**Classification:**

- International: *C07D295/20; A61K31/16; A61K31/18; A61K31/4409; A61K31/445; A61K31/4468; A61K31/4545; A61K31/455; A61K31/495; A61K31/496; A61P7/12; A61P13/00; A61P21/04; A61P25/14; A61P25/16; A61P25/18; A61P25/22; A61P25/24; A61P25/28; A61P25/34; A61P25/36; A61P43/00; C07D211/58; C07D211/96; C07D213/75; C07D213/81; C07D241/04; C07D295/26; C07D401/12; A61K31/16; A61K31/18; A61K31/4409; A61K31/445; A61K31/4468; A61K31/4523; A61K31/455; A61K31/495; A61K31/496; A61P7/00; A61P13/00; A61P21/00; A61P25/00; A61P43/00; C07D211/00; C07D213/00; C07D241/00; C07D295/00; C07D401/00; (IPC1-7): C07D211/58; A61K31/445; A61K31/4545; A61P25/28; C07D401/12; C07D211/58; C07D213/81; C07D401/12*

- European: C07D211/58; C07D213/75D3; C07D295/20D10; C07D295/22C2; C07D401/12

Application number: RU20010122727 20000106**Priority number(s):** AU1999PP08180 19990114**Also published as:**

WO0042011 (A1)
EP1140836 (A1)
US6710043 (B1)
ZA200104713 (A)
JP2004002414 (A)

more >>

Report a data error here**Abstract of RU2208608**

FIELD: organic chemistry, chemical technology, pharmacy. **SUBSTANCE:** invention relates to novel amides of acids of the formula (I): where R1 means C1-C6-alkanoyl, C1-C6-alkoxycarbonyl, benzoyl, benzoyl substituted with halogen-(C1-C6)-alkoxy-group, C1-C6-alkylsulfonyl, phenylsulfonyl, phenylsulfinyl substituted with halogen atom or cyclo--(C3-C6)-alkylcarbonyl; R2- means phenyl, phenoxy- or phenylamino-group where each phenyl can be substituted with halogen atom, pyridyl or pyridylamino-group; A represents a simple bond; E means ethylene; X represents CH; Y means NR5 where R5 is hydrogen atom; Q represents C(O) or -SO2-; R3 and R4 taken in common form ethylene, or their pharmaceutically acceptable salts. Compounds of the formula (I) can be used for treatment and/or prophylaxis of the central nervous system diseases, such as amnesia, schizophrenia or feeble-mindedness. **EFFECT:** improved preparing method, valuable medicinal properties of compounds. 8 cl, 1 tbl

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 208 608** ⁽¹³⁾ **C2**

(51) МПК⁷ **C 07 D 211/58, 401/12, A 61 K 31/445, 31/4545, A 61 P 25/28/(C 07 D 401/12, 211:58, 213:81)**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

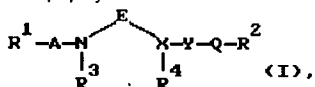
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 2001122727/04, 06.01.2000
(24) Дата начала действия патента: 06.01.2000
(30) Приоритет: 14.01.1999 AU PP 8180
(46) Дата публикации: 20.07.2003
(56) Ссылки: EP 0308337 A2, 22.03.1989. EP 0229493 A2, 18.01.1989. EP 0625507 A2, 23.11.1994. RU 2024507 C1, 15.12.1994.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 14.08.2001
(86) Заявка РСТ: JP 00/00017 (06.01.2000)
(87) Публикация РСТ: WO 00/42011 (20.07.2000)
(98) Адрес для переписки: 129010, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры", пат.пов. Н.Г.Лебедевой, рег.№ 112

(71) Заявитель:
ФУДЗИСАВА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. (JP)
(72) Изобретатель: ЯМАДА Акира (JP),
АОКИ Сатоси (JP)
(73) Патентообладатель:
ФУДЗИСАВА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. (JP)
(74) Патентный поверенный:
Лебедева Наталья Георгиевна

(54) АМИДЫ КИСЛОТ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ

(57) Изобретение относится к новым амидам кислот формулы I



где R¹ - C₁-C₆ алканоил, C₁-C₆ алкоксикарбонил, бензоил, бензоил, замещенный галоген (C₁-C₆)-алкокси, C₁-C₆ алкилсульфонил, фенилсульфонил, фенилсульфонил, замещенный галогеном, или цикло (C₃-C₆) алкилкарбонил, R² -

фенил, фенилокси или фениламино, где каждый фенил может быть замещен галогеном; пиридил или пиридиламино, A представляет одинарную связь, E - этилен, X представляет CH, Y-NR⁵, где R⁵ - водород, Q представляет -C(O)- или -SO₂-, R³ и R⁴, вместе взятые, образуют этилен, или их фармацевтически приемлемым солям. Соединения формулы I могут быть использованы для лечения и/или профилактики заболеваний центральной нервной системы, таких как амнезия, шизофрения или слабоумие. 3 с. и 5 з.п.ф-лы, 1 табл.



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 208 608** ⁽¹³⁾ **C2**

(51) Int. Cl.⁷ **C 07 D 211/58, 401/12, A 61 K
31/445, 31/4545, A 61 P 25/28/(C
07 D 401/12, 211:58, 213:81)**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

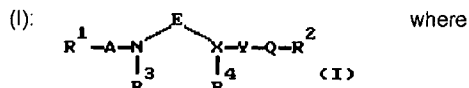
(21), (22) Application: 2001122727/04, 06.01.2000
(24) Effective date for property rights: 06.01.2000
(30) Priority: 14.01.1999 AU PP 8180
(46) Date of publication: 20.07.2003
(85) Commencement of national phase: 14.08.2001
(86) PCT application:
JP 00/00017 (06.01.2000)
(87) PCT publication:
WO 00/42011 (20.07.2000)
(98) Mail address:
129010, Moskva, ul.B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. N.G.Lebedevoj, reg.No 112

(71) Applicant:
FUDZISAVA FARMAS'JuTIKAL KO., LTD. (JP)
(72) Inventor: JaMADA Akira (JP),
AOKI Satosi (JP)
(73) Proprietor:
FUDZISAVA FARMAS'JuTIKAL KO., LTD. (JP)
(74) Representative:
Lebedeva Natal'ja Georgievna

(54) AMIDES OF ACIDS, METHOD FOR THEIR PREPARING AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED ON THEREOF

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, chemical technology, pharmacy. SUBSTANCE: invention relates to novel amides of acids of the formula



R¹ means C₁-C₆-alkanoyl, C₁-C₆-alkoxycarbonyl, benzoyl, benzoyl substituted with halogen-(C₁-C₆)-alkoxy-group, C₁-C₆-alkylsulfonyl, phenylsulfonyl,

phenylsulfinyl substituted with halogen atom or cyclo-(C₃-C₆)-alkylcarbonyl; R² means phenyl, phenyloxy- or phenylamino-group where each phenyl can be substituted with halogen atom, pyridyl or pyridylamino-group; A represents a simple bond; E means ethylene; X represents CH; Y means NR⁵ where R⁵ is hydrogen atom; Q represents C(O) or -SO₂-; R³ and R⁴ taken in common form ethylene, or their pharmaceutically acceptable salts. Compounds of the formula (I) can be used for treatment and/or prophylaxis of the central nervous system diseases, such as amnesia, schizophrenia or feeble-mindedness. EFFECT: improved preparing method, valuable medicinal properties of compounds. 8 cl, 1 tbl

RU 2 208 608 C2

RU 2 208 608 C2

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к новым амидным соединениям и их фармацевтически приемлемым солям, которые могут использоваться в качестве лекарственного средства.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Некоторые из аминопиперазиновых производных были описаны в качестве средств, используемых против амнезии или против слабоумия, например, в международной публикации PCT W091/01979 и WO 98/35951.

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новым амидным соединениям и их фармацевтически приемлемым солям.

Более конкретно, оно относится к новым амидным соединениям и их фармацевтически приемлемым солям, которые обладают холинергической активностью, к способам их получения, к содержащим их фармацевтическим композициям и к способу лечения и/или предупреждения расстройств центральной нервной системы у млекопитающих и, более конкретно, к способу лечения и/или предупреждения амнезии, слабоумия (например, старческого слабоумия, слабоумия Альцгеймера, слабоумия, связанного с различными заболеваниями, такого как церебральное сосудистое слабоумие, церебральное посттравматическое слабоумие, слабоумие вследствие опухоли мозга, слабоумие вследствие хронической субдуральной гематомы, слабоумие вследствие гидроцефалии при нормальном давлении, постменингитное слабоумие, слабоумие типа болезни Паркинсона и т.д.) и т.п. Кроме того, ожидают, что целевое соединение окажется полезным в качестве терапевтических и/или профилактических средств в случае шизофрении, депрессии, инсульта, травмы головы, никотиновой абстиненции, повреждения спинного мозга, беспокойства, поллакиурии, недержания мочи, мышечной дистрофии, расстройства, связанного с повышенной активностью недостатка внимания, излишней сонливости в дневное время (нарколепсия), болезни Паркинсона или аутизма.

Одним из объектов настоящего изобретения являются новые и полезные амидные соединения и их фармацевтически приемлемые соли, обладающие холинергической активностью.

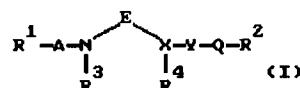
Следующим объектом настоящего изобретения являются способы получения указанных амидных соединений и их солей.

Еще одним объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного ингредиента указанные амидные соединения и их фармацевтически приемлемые соли.

Еще одним объектом настоящего изобретения является терапевтический способ лечения и/или предупреждения вышеуказанных заболеваний у млекопитающих с использованием указанных амидных соединений и их фармацевтически приемлемых солей.

Амидные соединения по настоящему изобретению являются новыми и могут быть

представлены следующей общей формулой [I]:



в которой R¹ представляет ацил,

R² представляет низший алкил, низший алкокси, низший алкиламино, низший алкенил, низший алкенилокси, низший алкениламино, низший алкинил, низший алкинилокси, низший алкиниламино, цикло(низший)алкил, цикло(низший)алкил-окси, цикло(низший)алкиламино, арил, арилокси, ариламино, гетероциклическую группу, или amino, замещенную гетероциклической группой, каждый из которых может быть замещен подходящим(и) заместителем(ми); или ацил;

A представляет одинарную

связь, O или $-\text{SO}_2-$.



E представляет низший алкилен, необязательно замещенный подходящим(и) заместителем(ми).

X является CH или N,

Y представляет одинарную связь, низший алкилен, или R^5 (где R⁵ представляет



водород, низший алкил, замещенный низший алкил, N-защитную группу, арил, ацил или гетероциклическую группу);

Q представляет $-\text{CH}_2-$, O , $-\text{SO}_2-$, или



$-\text{N}=\text{CH}-$, и

R³ и R⁴, каждый, представляют водород или низший алкил, или, взятые вместе, образуют низший алкилен, необязательно конденсированный с циклическим углеводородом или гетероциклическим кольцом,

при условии, что, когда X является N,

тогда 1) Y представляет одинарную связь,

и

Q представляет собой $-\text{CH}_2-$, O или



$-\text{SO}_2-$, или

2) Y является низшим алкиленом,

и их фармацевтически приемлемыми солями.

Целевое соединение [I] или его соль можно получить способами, показанными на схемах реакции, приведенных в конце описания.

Выше и далее в настоящем описании подходящие примеры различных определений, которые должны быть включены в рамки настоящего изобретения, подробно объяснены ниже.

Термин "низший" означает группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, если не указано иначе.

Низшая группа в термине "низший алкенил", "низший алкенилокси", "низший алкениламино", "низший алкинил", "низший

алкинилокси" и "низший алкиниламино" означает группу, содержащую от 2 до 6 атомов углерода.

Низшая группа в терминах "цикло(низший)алкил", "цикло(низший)алкилокси" и "цикло(низший)алкиламино" означает группу, содержащую от 3 до 6 атомов углерода.

Подходящий "низший алкил" и низшая алкильная группа в терминах "замещенный низший алкил", "ар(низший)алкил", "галоген(низший)алкил", "низший алкиламино", "низший алкилсилил", "низший алкилтио" и "низший алкилсульфонил" могут представлять собой линейный или разветвленный C_1-C_6 алкил, такой как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, этилпропил, гексил или т.п., из которых предпочтителен метил.

Подходящий "низший алкенил" и низшая алкенильная часть в терминах "низший алкенилокси" и "низший алкениламино" могут представлять собой линейный или разветвленный C_2-C_6 алкенил, такой как этенил, пропенил, бутенил, пентенил, гексенил, изопропенил, бутадиенил, пентадиенил, гексадиенил или т.п., из которых предпочтительным является этенил, пропенил или бутадиенил.

Подходящий "низший алкинил" и низшая алкинильная группа в термине "низший алкинилокси" и "низший алкиниламино" могут представлять собой линейный или разветвленный C_2-C_6 алкинил, такой, как этинил, пропаргил, бутинил или т.п., из которых предпочтительным является этинил.

Подходящий "цикло(низший)алкил" и цикло(низшая)алкильная группа в терминах "цикло(низший)алкилокси" и "цикло(низший)алкиламино" могут представлять собой цикло(C_3-C_6)алкил, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, из которых предпочтителен циклопропил.

Подходящий "арил" или аргруппа в терминах "ар(низший)алкокси", "арилокси", "ариламино", "арилсульфонил", "арил" и "ар(низший)алкил" может представлять собой фенил, нафтил, фенил, замещенный низшим алкилом [например, толил, ксиллил, мезитил, куменил, ди(трет-бутил)фенил и т.д.] и т.п., из которых предпочтительным является фенил или толил.

Подходящий "ар(низший)алкил" может представлять собой бензил, фенетил, фенилпропил, бензгидрил, тритил и т.п., из которых предпочтительным является бензил.

Подходящий "низший алкилен" и низшая алкиленовая группа в термине "низший алкилендиокси" может представлять собой линейный или разветвленный C_1-C_6 алкилен, такой как метилен, этилен, триметилен, пропилен, тетраметилен, пентаметилен, гексаметилен, этилэтилен или т.п., из которых предпочтительным является метилен, этилен или триметилен.

Подходящий "низший алкокси" и низшая алкоксигруппа в терминах "ар(низший)алкокси" и "галоген(низший)алкокси" может представлять собой линейный или разветвленный C_1-C_6 алкокси, такой как метокси, этокси, пропокси, изопропокси, метилпропокси,

бутокси, изобутокси, трет-бутокси, пентилокси, гексилокси или т.п., из которых предпочтительным является метокси или трет-бутокси.

5 Подходящий "ар(низший)алкокси" может представлять собой бензилокси, фенетилокси, фенилпропокси, бензгидрилокси, тритилокси и т.п.

10 Подходящий "галоген" и галогеновая группа в термине "галоген(низший)алкил" может представлять собой фтор, хлор, бром и йод, из которых предпочтительным является фтор, хлор или йод.

15 Подходящий "галоген(низший)алкил" может представлять собой низший алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена, такой как хлорметил, дихлорметил, фторметил, дифторметил, трифторметил, пентахлорэтил или т.п., из которых предпочтительным является трифторметил.

20 Подходящий "галоген(низший)алкокси" может представлять собой низший алкокси, замещенный одним или несколькими атомами галогена, такой как хлорметокси, дихлорметокси, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, пентахлорэтокси или т.п., из которых предпочтительным является трифторметокси.

25 Подходящий "низший алкиламино" может представлять собой моно- или ди(низший алкиламино), такой как метиламино, этиламино, пропиламино, изопропиламино, бутиламино, трет-бутиламино, изобутиламино, пентиламино, гексиламино, диметиламино, диэтиламино, дипропиламино, дибутиламино, диизопропиламино, дипентиламино, дигексиламино, N-метилэтиламино или т.п., из которых предпочтительным является диметиламино.

30 Подходящий "низший алкилсилил" может представлять собой моно-, ди- или три(низший)алкилсилил, такой как триметилсилил, диметилсилил, триэтилсилил или т.п., из которых предпочтительным является триметилсилил.

40 Подходящий "низший алкилендиокси" может представлять собой метилендиокси, этилендиокси и т.п., из которых предпочтительным является метилендиокси.

45 Подходящая "гетероциклическая группа" может представлять собой группу, содержащую, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из атомов азота, серы и кислорода, и может включать в себя насыщенную или ненасыщенную, моноциклическую или полициклическую гетероциклическую группу, и предпочтительно гетероциклическая группа может представлять собой N-содержащую гетероциклическую группу, такую как ненасыщенная 3-6-членная гетеромоноциклическая группа, содержащая от 1 до 4 атомов азота, например пирролил, пирролинил, имидазолил, пиазолил, пиридил, пиримидинил, пиазинил, пиазидинил, триазилил [например, 4H-1,2,4-триазилил, 1H-1,2,3-триазилил, 2H-1,2,3-триазилил и т.д.], тетразолил [например, 1H-тетразолил, 2H-тетразолил и т.д.] и т.д.;

60 насыщенная 3-7-членная гетеромоноциклическая группа, содержащая от 1 до 4 атомов азота [например, пирролидинил, имидазолидинил, пиперидил, пиперазинил, гомопиперазинил и т.д.];

ненасыщенная конденсированная гетеромоноциклическая группа, содержащая от 1 до 5 атомов азота, например индолил, изоиндолил, индолизинил, бензимидазолил, хинолил, изохинолил, имидазопиридил, индазолил, бензотриазолил, тетразолопирида-зинил [например, тетразоло[1,5-b]пиридазинил и т.д.], хиноксалинил и т.д.;

ненасыщенная 3-6-членная гетеромоноциклическая группа, содержащая атом кислорода, например пиранил, фурил и т.д.;

насыщенная 3-6-членная гетеромоноциклическая группа, содержащая атом кислорода, например, 1H-тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил и т.д.;

ненасыщенная 3-6-членная гетеромоноциклическая группа, содержащая от 1 до 2 атомов серы, например тиенил и т.д.;

ненасыщенная 3-6-членная гетеромоноциклическая группа, содержащая от 1 до 2 атомов кислорода и от 1 до 3 атомов азота, например оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил [например, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил и т.д.], оксазолинил [например, 2-оксазолинил и т.д.] и т.д.;

насыщенная 3-6-членная гетеромоноциклическая группа, содержащая от 1 до 2 атомов кислорода и от 1 до 3 атомов азота [например, морфолинил и т.д.];

ненасыщенная конденсированная гетеромоноциклическая группа, содержащая от 1 до 2 атомов кислорода и от 1 до 3 атомов азота [например, бензофуразанил, бензоксазолил, бензодиазолил и т.д.];

ненасыщенная 3-6-членная гетеромоноциклическая группа, содержащая от 1 до 2 атомов серы и от 1 до 3 атомов азота, например тиазолил, тиадиазолил [например, 1,2,4-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил и т.д.] и т.д.;

насыщенная 3-6-членная гетеромоноциклическая группа, содержащая от 1 до 2 атомов серы и от 1 до 3 атомов азота [например, тиазолидинил и т.д.];

ненасыщенная конденсированная гетероциклическая группа, содержащая от 1 до 2 атомов серы и от 1 до 3 атомов азота [например, бензотиазолил, бензотиадиазолил и т.д.];

ненасыщенная конденсированная гетероциклическая группа, содержащая от 1 до 2 атомов кислорода [например, бензофуранил, бензодиоксолил, хроманил и т.д.] и т.п.

Указанная "гетероциклическая группа" может быть замещена низшим алкилом, примеры которого приведены выше, среди которых предпочтительной является тиенил, пиридил, метилпиридил, хинолил, индолил, хиноксалинил, бензофуранил, или тетраметилхроманил, а более предпочтительной является пиридил.

Подходящий "ацил" может представлять собой карбоксигруппу; этерифицированную карбоксигруппу; карбамоил, замещенный низшим алкилом, арилом, ар(низшим)алкилом, арилсульфонилом, низшим алкилсульфонилом или гетероциклической группой; замещенный или

незамещенный арилсульфонил; низший алкилсульфонил; цикло(низший)алкилкарбонил; низший алканоил; замещенный или незамещенный ароил; гетероциклокарбонил и т.п.

5 Этерифицированная карбоксигруппа может представлять собой замещенный или незамещенный низший алкоксикарбонил [например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, гексилоксикарбонил, 2-йодэтоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил и т.д.], замещенный или незамещенный арилсоксикарбонил [например, феноксикарбонил, 4-нитрофеноксикарбонил, 2-нафтилоксикарбонил и т.д.], замещенный или незамещенный ар(низший)алкоксикарбонил [например, бензилоксикарбонил, фенетилоксикарбонил, бензгидрилоксикарбонил, 4-нитробензилоксикарбонил и т.д.] и т.п., из которых предпочтительным является незамещенный низший алкоксикарбонил, а более предпочтительным является метоксикарбонил или трет-бутоксикарбонил.

Карбамоил, замещенный низшим алкилом, может представлять собой метилкарбамоил, 25 этилкарбамоил, пропилкарбамоил, диметилкарбамоил, диэтилкарбамоил, N-метил-N-этилкарбамоил и т.п.

Карбамоил, замещенный арилом, может представлять собой фенилкарбамоил, 30 нафтилкарбамоил, фенилкарбамоил, замещенный низшим алкилом [например, толилкарбамоил, ксиллилкарбамоил и т.д.] и т.п.

Карбамоил, замещенный ар(низшим) алкилом, может представлять собой 35 бензилкарбамоил, фенетилкарбамоил, фенилпропилкарбамоил и т.п., из которых предпочтительным является бензилкарбамоил.

Карбамоил, замещенный арилсульфонилом, может представлять собой 40 фенилсульфонилкарбамоил, толилсульфонилкарбамоил и т.п.

Карбамоил, замещенный низшим алкилсульфонилом, может представлять собой метилсульфонилкарбамоил, 45 этилсульфонилкарбамоил и т.п.

Карбамоил, замещенный гетероциклической группой, может представлять собой карбамоил, замещенный 50 указанной выше гетероциклической группой.

Низший алканоил может представлять собой формил, ацетил, пропионил, бутирил, изобутирил, валерил, изовалерил, пивалоил, 55 гексаноил и т.п., из которых предпочтительным является ацетил или пивалоил.

Замещенный или незамещенный ароил может представлять собой бензоил, нафтоил, 60 толуоил, ди(трет-бутил)бензоил, галоген(низший)алкоксибензоил [например, трифторметоксибензоил и т.д.] и т.п., из которых предпочтительным является бензоил или трифторметоксибензоил.

Замещенный или незамещенный арилсульфонил может представлять собой фенилсульфонил, толилсульфонил, галогенфенилсульфонил [например, фторфенилсульфонил и т.п.] и т.п., из которых предпочтительным является фторфенилсульфонил.

Низший алкилсульфонил может представлять собой метилсульфонил, этилсульфонил и т.п., из которых предпочтительным является метилсульфонил.

Цикло(низший)алкилкарбонил может представлять собой цикло (C₃₋₆) алкилкарбонил, такой как циклопропилкарбонил, циклобутилкарбонил, циклопентилкарбонил или циклогексилкарбонил, из которых предпочтительным является циклопропилкарбонил.

Гетероциклическая группа в термине "гетероциклокарбонил" может быть одной из указанных выше гетероциклических групп.

Подходящий "остаток кислоты" может представлять собой галоген [например, фтор, хлор, бром, йод], аренсульфонилокси [например, бензолсульфонилокси, тозиллокси и т. д.], алкансульфонилокси [например, метилокси, этансульфонилокси и т.д.] и т.п., из которых предпочтительным является галоген.

Подходящая "N-защитная группа" может являться обычной N-защитной группой, такой как замещенный или незамещенный низший алканойл [например, формил, ацетил, пропionyл, трифторацетил и т. д.], низший алкоксикарбонил [например, трет-бутоксикарбонил, трет-амилоксикарбонил и т.д.], замещенный или незамещенный аралкилоксикарбонил [например, бензилоксикарбонил, п-нитробензилоксикарбонил и т.д.], 9-флуоренилметоксикарбонил, замещенный или незамещенный аренсульфонил [например, бензолсульфонил, тозил и т.д.], нитрофенилсульфонил, аралкил [например, тритил, бензил и т.д.] или т.п., из которых предпочтительным является низший алкоксикарбонил, а более предпочтительным является трет-бутоксикарбонил.

Подходящий "циклический углеводород" может представлять собой насыщенный или ненасыщенный циклический углеводород, такой как циклопентан, циклогексан, бензол, нафталин, индан, инден и т.п.

Подходящий "замещенный низший алкил" может представлять собой низший алкил, замещенный галогеном, арилом, ацилом, низшим алкокси, арилокси и т.п., из которых предпочтительным является бензил.

Подходящее "гетероциклическое кольцо" может представлять собой кольцо, являющееся указанной выше гетероциклической группой, с присоединением водорода.

Предпочтительным "ацилом" для R¹ может быть низший алканойл; низший алкоксикарбонил; ароил, необязательно замещенный галогеном(низшим)алкокси; арилсульфонил, необязательно замещенный галогеном; низший алкилсульфонил; или цикло(низший)алкилкарбонил, из которых более предпочтительным является ацетил, пивалоил, метоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, бензоил, трифторметоксибензоил, фторфенилсульфонил, метилсульфонил или циклопропилкарбонил.

Предпочтительный "подходящий заместитель" в качестве заместителя низшего алкила, низшего алкокси, низшего алкиламино, низшего алкенила, низшего

алкенилокси, низшего алкениламино, низшего алкинила, низшего алкинилокси, низшего алкиниламино, цикло(низшего)алкила, цикло(низшего)алкилокси, цикло(низшего)алкиламина, арила, арилокси, ариламино, гетероциклической группы или амина, замещенного гетероциклической группой, для R² может представлять собой галоген(низший)алкил, галоген(низший)алкокси, низший алкенил, низший алкинил, низший алкиламино, ациламино, ацил, низший алкилсилил, низший алкокси, арил, низший алкилендиокси, ацилокси, гидроксид, нитро, амина, циано, галоген, арилокси, низший алкилтио и т.п.

Предпочтительный "арил, который может быть замещен подходящим(и) заместителем(ми)" для R², может представлять собой арил, необязательно замещенный галогеном, из которых более предпочтительным является фторфенил.

Предпочтительный "ариламино, который может быть замещен подходящим(и) заместителем(ми)" для R², может представлять собой ариламино, необязательно замещенный галогеном, из которых предпочтительным является фениламино или фторфениламино.

Предпочтительный "арилокси, который может быть замещен подходящим(и) заместителем(ми)" для R², может представлять собой арилокси, необязательно замещенный галогеном, из которых предпочтительным является фторфенокси.

Предпочтительным "низшим алкиленом" для Y может быть метилен.

Предпочтительным "низшим алкилом" для R⁵ в Y может быть метил.

Предпочтительной "N-защитной группой" для R⁵ в Y может быть трет-бутоксикарбонил.

Предпочтительным "подходящим заместителем" в качестве заместителя низшего алкилена для E может быть оксо, низший алкил, гидроксид(низший)алкил или ацил, из которых более предпочтительным является оксо, диоксо, метил, диметил, гидроксиметил или бензилкарбамоил.

Предпочтительным "низшим алкиленом" для E может быть метилен, этилен или триметилен и более предпочтительным является этилен.

Предпочтительным "низшим алкилом" для R³ и R⁴ может быть метил.

Предпочтительным "низшим алкиленом, который образуют R³ и R⁴, взятые вместе, может быть этилен или триметилен.

Предпочтительный "циклический углеводород, с которым конденсирован низший алкилен", может представлять собой бензол.

Предпочтительным соединением [I] является соединение, содержащее низший алканойл, низший алкоксикарбонил, ароил, ароил, замещенный галогеном(низшим)алкокси, низший алкилсульфонил, арилсульфонил, арилсульфонил, замещенный галогеном, или цикло(низший)алкилкарбонил в качестве R¹, арил, арилокси или ариламино, где каждый арил может быть замещен галогеном; пиридил; или пиридиламино в качестве R², одинарную связь в качестве A, этилен в

качестве E, CH в качестве X, N в качестве



R⁴, которые нужно взять вместе для его образования, или низший алканойл, низший алкоксикарбонил, ароил, ароил, замещенный галоген(низшим)алкокси, низший алкилсульфонил, арилсульфонил, замещенный галогеном, или цикло(низший)алкилкарбонил в качестве R¹, арил, арилокси или ариламино, каждый арил из которых может быть замещен галогеном; пиридил или пиридиламино в качестве R², одинарную связь в качестве A, этилен в качестве E, N в качестве X, одинарную связь в качестве Y, O в качестве Q и этилен в

качестве R³ и R⁴, которые нужно взять вместе для его образования.

Подходящие фармацевтически приемлемые соли целевого соединения [I] представляют собой обычные нетоксичные соли и включают в себя соль присоединения кислоты, такую как соль присоединения неорганической кислоты [например, гидрохлорид, гидробромид, сульфат, фосфат и т.д.], соль присоединения органической кислоты [например, формиат, ацетат, трифторацетат, малеат, тартрат, метансульфонат, бензолсульфонат, толуолсульфонат и т.д.], соль аминокислоты [например, соль аспарагиновой кислоты, соль глутаминовой кислоты и т.д.], соль металла, такую как соль щелочного металла [например, натриевую соль, калиевую соль и т.д.], и соль щелочноземельного металла [например, кальциевую соль, магниевую соль и т.д.] и т.п.

Способы получения целевого соединения [I] подробно объяснены далее.

Способ 1

Соединение [Ia] или его соль можно получить путем взаимодействия соединения [II] или его соли с соединением [III], или его реакционноспособным соединением по карбокси- или сульфогруппе, или с его солью.

Подходящие соли соединения [Ia] и [II] могут быть такими же, как соли, приведенные в качестве примера для соединения [I].

Подходящими солями соединения [III] и его реакционно-способного производного по карбокси- или сульфогруппе может быть соль металла или соль щелочноземельного металла, приведенные в качестве примера для соединения [I].

Подходящее реакционноспособное производное по карбокси- или сульфогруппе или соединение [III] могут включать в себя сложный эфир, галогенангидрид кислоты, ангидрид кислоты и т.п. Подходящими примерами указанных реакционноспособных производных могут являться галогенангидрид кислоты [например, хлорангидрид кислоты, бромангидрид кислоты и т.д.]; симметричный ангидрид кислоты; смешанный ангидрид кислоты из такой кислоты, как алифатическая карбоновая кислота [например, уксусная кислота, пивалиновая кислота и т.д.], замещенная фосфорная кислота [например, диалкилфосфорная кислота,

дифенилфосфорная кислота и т.д.]; сложный эфир, такой как сложный эфир замещенного или незамещенного низшего алкила [например, метиловый эфир, этиловый эфир, пропиловый эфир, гексиловый эфир, трихлорметиловый эфир и т.д.], сложный эфир замещенного или незамещенного ар(низшего)алкила [например, бензиловый эфир, бензгидрильный эфир, п-хлорбензиловый эфир и т.д.], сложный эфир замещенного или незамещенного арила [например, фенильный эфир, толильный эфир, 4-нитрофенильный эфир, 2,4-динитрофенильный эфир, пентахлорфенильный эфир, нафтильный эфир и т.д.] или сложный эфир N,N-диметилгидроксиламина, N-гидроксисукцинимид, N-гидроксифталимида или 1-гидроксibenзотриазола, 1-гидрокси-6-хлор-1H-бензотриазола или т.п. Эти реакционноспособные производные можно необязательно выбрать в соответствии с типом соединения [III], предназначенного для использования.

Реакцию обычно проводят в стандартном растворителе, таком как вода, ацетон, диоксан, хлороформ, дихлорметан, дихлорэтан, тетрагидрофуран, ацетонитрил, этилацетат, N,N-диметилформамид, пиридин или любой другой органический растворитель, который не оказывает на реакцию неблагоприятного воздействия. Из этих растворителей гидрофильный растворитель можно использовать в смеси с водой.

Реакцию также предпочтительно проводят в присутствии обычного основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, N,N-диметиламинопиридин и т.д., или их смеси.

В случае, когда соединение [III] используют в реакции в виде свободной кислоты или в виде ее соли, реакцию предпочтительно проводят в присутствии обычного конденсирующего агента, такого как N,N'-дициклогексилкарбодиимид, N-циклогексил-N'-морфолиноэтилкарбодиимид, N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодиимид, тионилхлорид, оксалилхлорид, низший алкоксикарбонилгалогенид [например, этилхлорформиат, изобутилхлорформиат и т.д.], 1-(п-хлорбензолсульфонилокси)-6-хлор-1H-бензотриазол или т.п.

Температура реакции не является определяющей и реакцию можно проводить в условиях от охлаждения до нагревания.

Способ 2

Соединение [Ib] или его соль можно получить путем взаимодействия соединения [II] или его соли с соединением [IV].

Подходящие соли соединения [Ib] и [II] могут быть такими же, как соли, приведенные в качестве примера для соединения [I].

Данную реакцию обычно проводят в растворителе, таком как диоксан, тетрагидрофуран, бензол, толуол, хлороформ, хлористый метилен, или любом другом органическом растворителе, который не оказывает на реакцию неблагоприятного воздействия.

Температура реакции не является определяющей и реакцию обычно проводят в

условиях от охлаждения до подогревания.

Способ 3

Соединение [Ic] или его соль можно получить путем взаимодействия соединения [V] или его соли с соединением [III] или его реакционноспособным производным по карбокси- или сульфогруппе, или с его солью.

Подходящие соли соединений [Ic] и [V] могут быть такими же, как соли, приведенные в качестве примера для соединения [I].

Подходящие соли соединения [III] и его реакционноспособное производное по карбокси- или сульфогруппе могут представлять собой соль металла или соль щелочноземельного металла, приведенные в качестве примера для соединения [I].

Данную реакцию можно проводить в значительной степени аналогично способу 1 и, следовательно, относительно способа проведения реакции и условий реакции [например, растворителя, температуры реакции и т.д.] для данной реакции следует обращаться к способу и условиям, объясненным в способе 1.

Способ 4

Соединение [Id] или его соль можно получить путем взаимодействия соединения [V] или его соли с соединением [IV].

Подходящие соли соединений [Id] и [V] могут быть такими же как соли, приведенные в качестве примера для соединения [I].

Данную реакцию можно проводить в значительной степени аналогично способу 2 и, следовательно, относительно способа проведения реакции и условий реакции [например, растворителя, температуры реакции и т.д.] для данной реакции следует обращаться к способу и условиям, объясненным в способе 2.

Способ 5

Соединение [I] или его соль можно получить путем взаимодействия соединения [VI] или его соли с соединением [VII] или его реакционноспособным производным по карбокси- или сульфогруппе, или с его солью.

Подходящая соль соединения [VI] может быть солью присоединения кислоты, приведенной в качестве примера для соединения [I].

Подходящие соли соединения [VII] и его реакционноспособного производного по карбокси- или сульфогруппе могут представлять собой соль металла или соль щелочноземельного металла, приведенные в качестве примера для соединения [I].

Данную реакцию можно проводить в значительной степени аналогично способу 1 и, следовательно, относительно способа проведения реакции и условий реакции [например, растворителя, температуры реакции и т.д.] для данной реакции следует обращаться к способу и условиям, объясненным в способе 1.

Способ 6

Соединение [Ie] или его соль можно получить путем взаимодействия соединения [VIII] или его реакционноспособного производного по карбокси- или сульфогруппе или его соли с соединением [IX] или с его солью.

Подходящие соли соединений [Ie], [VIII] и их реакционноспособных производных по карбокси- или сульфогруппе могут быть такими же, как и приведенные в качестве примера для соединения [I].

Подходящая соль соединения [IX] может быть солью присоединения кислоты, приведенной в качестве примера для соединения [I].

Данную реакцию можно проводить в значительной степени аналогично способу 1 и, следовательно, относительно способа проведения реакции и условий реакции [например, растворителя, температуры реакции и т.д.] для данной реакции следует обращаться к способу и условиям, объясненным в способе 1.

Способ 7

Соединение [If] или его соль можно получить в результате взаимодействия соединения [X] или его соли с соединением [XI].

Подходящие соли соединений [If] и [X] могут быть такими же, как и приведенные в качестве примера для соединения [I].

Настоящую реакцию предпочтительно проводят в присутствии основания, такого как щелочной металл [например, литий, натрий, калий и т.д.], щелочноземельный металл [например, кальций и т.д.], гидрид щелочного металла [например, гидрид натрия и т.д.], гидрид щелочноземельного металла [например, гидрид кальция и т.д.], гидроксид или карбонат, или бикарбонат щелочного металла или щелочноземельного металла [например, бикарбонат калия и т.д.] и т.п.

Данную реакцию обычно проводят в растворителе, таком как N,N-диметилформамид, диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, бензол, толуол, ацетонитрил, или в любом другом органическом растворителе, который не оказывает на реакцию неблагоприятного воздействия.

Температура реакции не является определяющей и реакцию можно проводить в условиях от охлаждения и до нагревания.

Способ 8

Целевое соединение [Ig] или его соль можно получить, подвергнув соединение [If] или его соль реакции удаления N-защитной группы.

Подходящие соли соединений [If] и [Ig] могут быть солями присоединения кислот, такими как приведенные в качестве примера для соединения [I].

Данную реакцию проводят обычным способом, таким как гидролиз, восстановление и т.п.

Гидролиз предпочтительно проводят в присутствии основания или кислоты, включая кислоту Льюиса.

Подходящее основание может включать в себя неорганическое основание и органическое основание, такое как щелочной металл [например, натрий, калий и т.д.], щелочноземельный металл [например, магний, кальций и т.д.], их гидроксиды, или карбонаты, или бикарбонаты, гидразин, алкиламин [например, метиламин, триметиламин, триэтиламин и т.д.], пиколлин, 1,5-диазабицикло[4.3.0] нон-5-ен, 1,4-диаза-бицикло[2.2.2] октан, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен или т.п.

Подходящая кислота может включать в себя органическую кислоту [например, муравьиную кислоту, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, трихлоруксусную кислоту, трифторуксусную кислоту и т.д.], неорганическую кислоту [например,

хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, хлористый водород, бромистый водород, фтористый водород и т.д.] и соединения соли присоединения кислоты [например, гидрохлорид пиридина и т.д.].

Удаление с использованием тригалогенуксусной кислоты [например, трихлоруксусной кислоты, трифторуксусной кислоты и т.д.] или т.п. предпочтительно проводят в присутствии агентов, улавливающих катионы [например, анизола, фенола и т.д.].

Реакцию обычно проводят в растворителе, таком как вода, спирт [например, метанол, этанол и т.д.], хлористый метилен, хлороформ, тетрахлометан, диоксан, тетрагидрофуран, их смеси, или в любом другом растворителе, который не оказывает на реакцию неблагоприятного воздействия. В качестве растворителя можно также использовать жидкое основание или кислоту. Температура реакции не является определяющей и реакцию можно проводить в условиях от охлаждения и до нагревания.

Способ восстановления, пригодный для реакции удаления, может включать в себя химическое восстановление и каталитическое восстановление.

Подходящие восстанавливающие агенты, предназначенные для использования для химического восстановления, представляют собой сочетание металла [например, олова, цинка, железа и т.д.], или соединения металла [например, хлорида хрома, ацетата хрома и т.д.] и органической или неорганической кислоты [например, муравьиной кислоты, уксусной кислоты, пропионовой кислоты, трифторуксусной кислоты, п-толуолсульфокислоты, хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты и т.д.].

Подходящие катализаторы, предназначенные для использования для каталитического восстановления, являются обычными катализаторами, такими как платиновые катализаторы [например, платиновые пластины, губчатая платина, платиновая чернь, коллоидальная платина, оксид платины, платиновая проволока и т.д.], палладиевые катализаторы [например, губчатый палладий, палладиевая чернь, оксид палладия, палладий на угле, коллоидальный палладий, палладий на сульфате бария, палладий на карбонате бария и т.д.], никелевые катализаторы [например, восстановленный никель, оксид никеля, никель Ренея и т.д.], кобальтовые катализаторы [например, восстановленный кобальт, кобальт Ренея и т.д.], железные катализаторы [например, восстановленное железо, железо Ренея и т.д.], медные катализаторы [например, восстановленную медь, медь Ренея, медь Ульмана и т.д.] и т.п.

В случае, когда N-защитная группа представляет собой бензил, восстановление предпочтительно проводят в присутствии сочетания палладиевых катализаторов [например, палладиевой черни, палладия на угле и т.д.] и муравьиной кислоты или ее соли [например, формиата аммония и т.д.].

Восстановление обычно проводят в обычном растворителе, который не оказывает неблагоприятного воздействия на реакцию, таком как вода, метанол, этанол, пропанол,

N, N-диметилформамид или их смесь. Кроме того, в случае, когда предназначенные для использования в каталитическом восстановлении вышеуказанные кислоты являются жидкостями, их также можно использовать в качестве растворителя. Более того, подходящий растворитель, предназначенный для использования в каталитическом восстановлении, может представлять собой вышеуказанный растворитель и другой обычный растворитель, такой как диэтиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран и т.д., или их смесь.

Температура реакции не является определяющей и реакцию можно проводить в условиях от охлаждения и до нагревания.

Способ 9

Соединение [II] или его соль можно получить в результате взаимодействия соединения [Ih] или его соли с соединением [XII].

Подходящие соли соединения [Ih] и [II] могут быть такими же, как соли, приведенные в качестве примера для соединения [I].

Данную реакцию можно проводить в значительной степени аналогично способу 7 и, следовательно, относительно способа проведения реакции и условий реакции [например, растворителя, температуры реакции и т.д.] для данной реакции следует обращаться к способу и условиям, объясненным в способе 7.

Способ 10

Соединение [Ij] или его соль можно получить путем взаимодействия соединения [II] или его соли с соединением [XIII].

Подходящие соли соединений [II] и [II] могут быть такими же, как соли, приведенные в качестве примера для соединения [I].

Данную реакцию можно проводить в значительной степени аналогично способу 7 и, следовательно, относительно способа проведения реакции и условий реакции [например, растворителя, температуры реакции и т.д.] для данной реакции следует обращаться к способу и условиям, объясненным в способе 7.

Соединения, полученные по указанным выше способам, можно выделить и подвергнуть очистке обычным методом, таким как измельчение, перекристаллизация, колоночная хроматография, переосаждение или т.п.

Следует отметить, что соединения [I] и другие соединения могут включать в себя один или несколько стереоизомер(ов), таких как оптический изомер(ы) или геометрический изомер(ы), вследствие наличия асимметрического атома(мов) углерода и двойной связи(зей), и все указанные изомеры и их смеси включены в рамки настоящего изобретения.

Кроме того, следует отметить, что любой сольват [например, соединение включения (например, гидрат и т.д.)] соединения [I] или его фармацевтически приемлемой соли также включен в рамки настоящего изобретения.

Целевое соединение [I] и его фармацевтически приемлемые соли обладают сильной холинергической активностью и полезны для лечения и/или предупреждения расстройств центральной нервной системы у млекопитающих и, более

конкретно, амнезии, слабоумия (например, старческого слабоумия, слабоумия Альцгеймера, слабоумия, связанного с различными заболеваниями, такого как церебральное сосудистое слабоумие, церебральное посттравматическое слабоумие, слабоумие вследствие опухоли мозга, слабоумие вследствие хронической субдуральной гематомы, слабоумие вследствие гидроцефалии при нормальном давлении, постменингитное слабоумие, слабоумие типа болезни Паркинсона и т.д.) и т.п. Кроме того, ожидают, что целевое соединение может быть использовано в качестве терапевтических и/или предупреждающих агентов при шизофрении, депрессии, ударе, травме головы, никотиновой абстиненции, повреждении спинного мозга, беспокойстве, поллакиурии, недержании мочи, мышечной дистрофии, расстройстве, связанном с повышенной активностью и отсутствием внимания, излишней сонливости в дневное время (нарколепсия), болезни Паркинсона или аутизме.

Для иллюстрации полезности целевого соединения [I] далее приведены фармакологические данные для соединения [I].

Испытание

Эрекция пениса у крыс

(Данное испытание проводили способом, аналогичным тому, который описан в Jpn. J. Pharmacol., Vol. 64, 147-153 (1994)).

(i) Способ

Использовали 344 самцов крыс Фишера возраста 8 недель (n=7). Всех крыс выдерживали 3 минуты в день в течение трех последовательных дней перед испытаниями. Крыс испытывали в группах по семь и давали им различные дозы тестируемого соединения в полупроизвольном порядке. Тестируемые соединения суспендировали в 0,5% метилцеллюлозе непосредственно перед использованием и вводили внутривентриально в объеме 1 мл/кг прямо перед началом испытания. Сразу после инъекции каждую крысу помещали в коробку из люцита (25х25х35 см) и наблюдали за ее поведением в течение 60 минут, в течение которых производили подсчет числа эрекции пениса. Позади каждой коробки помещали зеркало для содействия крысе. Данные выражали в виде среднего числа.

(ii) Результаты исследований (см. табл. 1).

Из описания в Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 279, 3, 1157-1173 (1996) ясно, что соединение, обладающее вышеуказанной активностью, улучшают недостаток памяти (то есть амнезию, слабоумие и т.д.) Кроме того, на основании некоторых патентных заявок (например, международной публикации PCT WO 98/27930 и т.д.) ожидают, что соединение, обладающее вышеуказанной активностью, может использоваться в качестве терапевтического и/или предупреждающего способа при вышеупомянутых заболеваниях.

Для терапевтической цели соединение [I] и его фармацевтически приемлемую соль согласно настоящему изобретению можно использовать в виде фармацевтического препарата, содержащего одно из указанных соединений в качестве активного ингредиента, в смеси с фармацевтически

приемлемым носителем, таким как органический или неорганический, твердый, полутвердый или жидкий эксципиент, подходящий для перорального или парентерального введения.

5 Фармацевтические препараты могут представлять собой желатиновые капсулы, таблетки, драже, гранулы, суппозитории, раствор, суспензию, эмульсию или т.п. При желании в данные препараты можно включить вспомогательные вещества, стабилизаторы, смачивающие или эмульгирующие агенты, буферы и другие обычно используемые добавки.

10 Несмотря на то, что дозировка соединения [I] будет изменяться в зависимости от возраста и состояния пациента, для лечения вышеупомянутых заболеваний эффективной может оказаться средняя разовая доза, составляющая около 0,1 мг, 1 мг, 10 мг, 50 мг, 100 мг, 250 мг, 500 мг и 1000 мг соединения [I]. Как правило, в день можно вводить количества, находящиеся в интервале от 0,1 мг/масса тела до около 1000 мг/масса тела.

Следующие получения и примеры приведены в целях иллюстрации настоящего изобретения.

25 Получение 1

К раствору 1-бензил-4-аминопиперидина (50 г) в воде (360 мл) прибавляли по каплям раствор ди-трет-бутилдикарбоната (61 г) в ацетоне (360 мл) при охлаждении на водяной бане со льдом. После перемешивания в течение 2,5 часов осадок собирали на фильтре, промывали водой и сушили. Сырой продукт всыпали в смесь диизопропилового эфира (200 мл) и н-гексана (200 мл) и перемешивали данную смесь. После 30 фильтрования получали О-трет-бутил N-(1-бензилпиперидин-4-ил)карбамат (66,9 г).

ЯМР (DMSO-d₆, δ): 1,2-1,5 (2H, м), 1,37 (9H, с), 1,66 (2H, шир. д, J=9,9 Гц), 1,91 (2H, шир. т, J=10,7 Гц), 2,73 (2H, искаженный д, J=11,8 Гц), 3,2 (1H, м), 3,41 (2H, с), 6,75 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,1-7,4 (5H, м). Масс-спектр (APCI) (m/z): 291.

Получение 2

В смесь О-трет-бутил N-(1-бензилпиперидин-4-ил)карбамата (45 г) и 10% палладия на угле (50% сырого, 9 г) в метаноле (1 л) барботировали газообразный водород при перемешивании при комнатной температуре. Катализатор удаляли с помощью стеклянного фильтра и растворитель удаляли при пониженном давлении. После промывания 45 диизопропиловым эфиром получали О-трет-бутил N-(пиперидин-4-ил)карбамат (28,35 г). Промывной растворитель удаляли при пониженном давлении и промывали остаток диизопропиловым эфиром. Получали 50 вторую фракцию О-трет-бутил N-(пиперидин-4-ил)карбамата (344 мг).

ЯМР (DMSO-d₆, δ): 1,18 (2H, дд, J=3,8, 11,8, 11,8 Гц), 1,37 (9H, с), 1,62 (2H, искаженный д, J=10,8 Гц), 1,85 (1H, м), 2,38 (2H, дт, J=2,2, 12,0 Гц), 2,86 (2H, искаженный д, J=12,3 Гц), 3,2 (1H, м), 6,72 (1H, шир. д).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 201.

Получение 3

К суспензии О-трет-бутил N-(пиперидин-4-ил)карбамата (4,0 г) в дихлорметане (40 мл) прибавляли пиперидин

(1,94 мл), дихлорметан (40 мл), уксусный ангидрид (20,8 мл), а затем N,N-диметиламинопиридин (0,1 г) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 3 часов смесь промывали 0,1 н. хлористоводородной кислотой, водой и насыщенным раствором соли. После сушки над сульфатом магния растворители удаляли при пониженном давлении. После промывания диизопропиловым эфиром получали О-трет-бутил

N-(1-ацетилпиперидин-4-ил)карбамат (4,01 г).
ЯМР (DMSO-d₆, δ): 1,23 (2H, м), 1,38 (9H, с), 1,70 (2H, искаженный т, J=11,4 Гц), 1,97 (3H, с), 2,64 (1H, шир. т, J=11,1 Гц), 3,04 (1H, дт, J=2,8, 11,5 Гц), 3,42 (1H, м), 3,72 (1H, шир. д, J=15,0 Гц), 4,19 (1H, шир. д, J=13,1 Гц), 6,86 (1H, д, J=7,5 Гц).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 243.

Получение 4

К раствору О-трет-бутил N-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-карбамата (2,42 г) в дихлорметане (24 мл) прибавляли 4 н. хлористый водород в диоксане (24 мл). Растворители удаляли при пониженном давлении. После промывания диизопропиловым эфиром получали гидрохлорид 1-ацетил-4-аминопиперидина (2,02 г).

ЯМР (DMSO-d₆, δ): 1,41 (2H, м), 1,93 (2H, искаженный т), 2,00 (3H, с), 2,60 (1H, шир. т, J=10,4 Гц), 3,06 (1H, шир. т, J=11,3 Гц), 3,12 (1H, м), 3,84 (1H, шир. д, J=14,0 Гц), 4,34 (1H, шир. д, J=13,0 Гц), 8,32 (3H, шир. с).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 143.

Получение 5

К раствору фенилхлорформата (5,64 г) в дихлорметане (70 мл) прибавляли раствор 4-аминопиперидина (2,84 г) и триэтиламина (5,02 мл) в дихлорметане (100 мл) по каплям при охлаждении на водяной бане со льдом. После перемешивания в течение 1 часа растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли дихлорметаном (200 мл) и водой (200 мл). Органическую фазу отделяли и промывали водой и насыщенным раствором соли. После сушки над сульфатом магния растворители удаляли при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли диизопропиловым эфиром и отфильтровывали осадки. После промывания диизопропиловым эфиром получали О-фенил N-(4-пиридил)карбамат (5,07 г).

ЯМР (CDCl₃, δ): 7,17 (2H, м), 7,27 (1H, м), 7,3-7,5 (4H, м), 8,50 (2H, дд, J=1,4, 5,0 Гц), 8,06 (1H, с).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 215.

Получение 6

К раствору хлористого сульфурила (3,55 мл) в хлороформе (45 мл) прибавляли раствор 1-ацетилпиперазина (5,66 мг) и триэтиламина (6,16 мл) в хлороформе (15 мл) по каплям при охлаждении на водяной бане со льдом. После перемешивания в течение 6 часов осадок собирали фильтрованием. После сушки над гидроксидом натрия получали 1-ацетилпиперазин-4-сульфонилхлорид (2,43 г).

ЯМР (CDCl₃, δ): 2,15 (3H, с), 3,35 (4H, м), 3,69 (2H, т, J=5,1 Гц), 3,83 (2H, шир. с).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 227.

Получение 7

К раствору 1-бензил-4-аминопиперидина (1,13 г) в дихлорметане (10 мл) прибавляли раствор 4-фторбензоилхлорида (0,99 г) в дихлорметане (1 мл) и диизопропилэтиламин (1,09 мл) при охлаждении на водяной бане со льдом. Смеси дали медленно нагреваться до температуры окружающей среды при перемешивании. Смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водой, насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, водой и насыщенным раствором соли. После сушки над сульфатом магния растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель 100 мл, дихлорметан:метанол=15:1). После промывания смесью диизопропиловый эфир н-гексан (1:1) получали N-(1-бензил-пиперидин-4-ил)-4-фторбензамид (1,31 г).

ЯМР (DMSO-d₆, δ): 1,4-1,7 (2H, м), 1,7-1,9 (2H, м), 2,01 (2H, шир. т, J=10,7 Гц), 2,81 (2H, шир. д, J=11,6 Гц), 3,46 (2H, с), 3,73 (1H, м), 7,2-7,4 (7H, м), 7,90 (2H, дд, J=5,6, 8,9 Гц), 8,26 (1H, шир. д, J=7,7 Гц).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 313.

Получение 8

Следующее соединение получали, используя 4-амино-1-бензилпиперидин в качестве исходного соединения способом, аналогичным способу примера 2.

N-(1-бензилпиперидин-4-ил)-N'-(4-фторфенил)мочевина

ЯМР (DMSO-d₆, δ): 1,25-1,5 (2H, м), 1,7-1,9 (2H, м), 2,0-2,2 (2H, м), 2,65-2,8 (2H, м), 3,4-3,6 (3H, м), 6,07 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,05 (2H, т, J=9 Гц), 7,2-7,45 (2H, м), 8,35 (1H, с).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 328.

Получение 9

К раствору

N-(1-бензилпиперидин-4-ил)-N'-(4-фторфенил)-мочевина (3,0 г) в смеси метанола (15 мл) и тетрагидрофурана (15 мл) прибавляли палладий на угле (10% масса/масса, 50% сырого, 0,6 г) и гидрировали указанную смесь при атмосферном давлении водорода в течение 8 часов. Катализатор отфильтровывали и упаривали растворитель при пониженном давлении, получая остаток, который растирали с диизопропиловым эфиром, получая N-(пиперидин-4-ил)-N'-(4-фторфенил)мочевину (1,97 г).

ЯМР (DMSO-d₆, δ): 1,1-1,4 (2H, м), 1,65-1,85 (2H, м), 2,3-2,65 (2H, м), 2,8-3,0 (2H, м), 3,3-3,7 (1H, м), 6,08 (1H, д, J=8 Гц), 7,04 (2H, т, J=9 Гц), 7,25-7,5 (2H, м), 8,33 (1H, с).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 238.

Получение 10

Смесь

N-(1-бензилпиперидин-4-ил)-4-фторбензамид а (937 мг) и 10% палладия на угле (50% сырого, 0,2 г) в метаноле (20 мл) перемешивали в атмосфере водорода в течение 7,5 часов при температуре окружающей среды. Катализатор удаляли на стеклянном фильтре и удаляли растворитель при пониженном давлении. После промывания диизопропиловым эфиром получали N-(пиперидин-4-ил)-4-фторбензамид (653 мг).

ЯМР (DMSO-d₆, δ): 1,40 (2H, дд, J=4,0,

11,9, 23,8 Гц), 1,72 (2H, шир. д, J= 9,5 Гц), 2,3-2,7 (2H, м), 2,8-3,2 (2H, м), 3,80 (1H, м), 7,27 (2H, т, J=8,9 Гц), 7,92 (2H, дд, J=5,6, 8,9 Гц), 8,26 (1H, д, J=7,7 Гц).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 223.

Пример 1

К раствору N-(4-пиридил)карбамата (446 мг) в 1,2-дихлорэтаноле (5 мл) прибавляли суспензию 1-ацетилпиперазина (1,12 г) в 1,2-дихлорэтаноле (20 мл) при температуре окружающей среды. Смесь нагревали при 60 °С при перемешивании в течение 9 часов. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли дихлорметаном и водой. Водную фазу отделяли и доводили до pH 11,5 при помощи раствора гидроксида натрия. К водному раствору добавляли избыток хлористого натрия. Смесь экстрагировали смесью дихлорметана и метанола (примерно 10:1) и промывали органическую фазу насыщенным раствором соли. После сушки над сульфатом магния растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель 100 мл, дихлорметан: метанол: водный аммиак = 10:1:0,1). После промывания диизопропиловым эфиром получали 1-ацетил-4-(4-пиридиламинокарбонил)пиперазин (398 мг).

ЯМР (DMCO-d₆, δ): 2,03 (3H, с), 3,3-3,6 (8H, м), 7,47 (2H, дд, J=1,5, 4,8 Гц), 8,31 (2H, дд, J=1,5, 4,8 Гц), 9,01 (1H, с).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 271.

Пример 2

К раствору 1-ацетилпиперазина (0,648 г) в тетрагидрофуране (10 мл) прибавляли при перемешивании 4-фторфенилизоцианат (0,574 г) при температуре окружающей среды. После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 1 часа растворитель удаляли выпариванием при пониженном давлении, а остаток растирали с диизопропиловым эфиром, получая 1-ацетил-4-(4-фторфенилкарбамоил)пиперазин (1,25 г).

ЯМР (DMCO-d₆, δ): 2,03 (3H, с), 3,3-3,6 (8H, м), 7,07 (2H, т, J=9 Гц), 7,46 (2H, дд, J=5,9 Гц), 8,61 (1H, с).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 266.

Пример 3

Следующее соединение получали, используя 1-трет-бутоксикарбонилпиперазин в качестве исходного соединения, способом, аналогичным способу примера 2.

1-трет-бутоксикарбонил-4-(4-фторфенилкарбамоил)-пиперазин

ЯМР (DMCO-d₆, δ): 1,42 (9H, с), 3,25-3,5 (8H, м), 7,07 (2H, т, J=9 Гц), 7,45 (2H, дд, J=5,9 Гц), 8,60 (1H, с).

Масс-спектр (LD) (m/z): 346,2.

Пример 4

К раствору пиридин-4-карбоновой кислоты (1,0 г) и триэтиламина (1,2 мл) в толуоле (20 мл) прибавляли дифенилфосфорилид (1,75 мл) при температуре окружающей среды. Полученную смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 30 минут и охлаждали до 0 °С. К смеси прибавляли

1-трет-бутоксикарбонилпиперазин (1,51 г) и давали смеси нагреться до 90 °С в течение 1 часа. После охлаждения до температуры

окружающей среды реакционную смесь растворяли в этилацетате, промывали по очереди водой и насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагеле (150 мл) при элюировании 0-7% метанола в дихлорметане. В результате растирания со смесью диизопропилового эфира и этанола получали

1-трет-бутоксикарбонил-4-(пиридин-4-илкарбамоил)пиперазин (0,66 г).

ЯМР (DMCO-d₆, δ): 1,42 (9H, с), 3,25-3,5 (8H, м), 7,46 (2H, д, J=1,5, 5 Гц), 8,30 (2H, д, J=1,5, 5 Гц), 9,00 (1H, с).

Масс-спектр (LD) (m/z): 307,2.

Пример 5

К суспензии гидрохлорида 1-ацетил-4-аминопиперидина (0,4 г) в дихлорметане (5 мл) прибавляли по очереди пиридин (0,54 мл) и 4-фторфенилхлорформат (0,29 мл) при 0 °С. Смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали 1 час, затем растворяли в смеси воды и этилацетата. Отделившийся органический слой промывали по очереди хлористоводородной кислотой (1 н.), водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли и сушили над сульфатом магния. При упаривании при пониженном давлении получали остаток, который растирали с диизопропиловым эфиром, получая 1-ацетил-4-(4-фторфеноксикарбониламино)пиридин (347 мг).

ЯМР (DMCO-d₆, δ): 1,15-1,55 (2H, м), 1,7-1,95 (2H, м), 2,00 (3H, с), 2,65-2,85 (1H, м), 3,0-3,25 (1H, м), 3,5-3,7 (1H, м), 3,7-3,9 (1H, м), 4,15-4,3 (1H, м), 7,05-7,3 (4H, м), 7,86 (1H, д, J=8 Гц).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 281.

Пример 6

К суспензии гидрохлорида 1-ацетил-4-аминопиперидина (715 мг) в дихлорметане (7 мл) прибавляли диизопропилэтиламин (1,83 мл) и раствор 4-фторбензоил хлорида (0,83 мг) в дихлорметане (2 мл) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 6,5 часов реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водой, насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли. После сушки над сульфатом магния растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель 50 мл, дихлорметан: метанол = от 50:1 до 10:1). После промывания диизопропиловым эфиром получали N-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-4-фторбензамид (738 мг).

ЯМР (DMCO-d₆, δ): 1,40 (2H, м), 1,81 (2H, искаженный т, J=12,4 Гц), 2,01 (3H, с), 2,68 (1H, шир. т, J=11,4 Гц), 3,13 (1H, шир. т, J=11,6 Гц), 3,83 (1H, шир. т, J=13,9 Гц), 4,01 (1H, м), 4,33 (1H, шир. д, J=13,7 Гц), 7,29 (2H, т, J=8,9 Гц), 7,92 (2H, дд, J=5,5, 8,8 Гц), 8,31 (1H, д, J=7,7 Гц).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 265.

Пример 7

К суспензии гидрохлорида 1-ацетил-4-аминопиперидина (536 мг) в дихлорметане (5 мл) прибавляли гидрохлорид

изоникотиноилхлорида (534 мг) и диизопропилэтиламин (1,05 мл) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 8 часов реакционную смесь выливали в воду и разбавляли дихлорметаном. Доводили pH данной смеси до 8,5 при помощи 1 н. раствора гидроксида натрия. Прибавляли к смеси хлорид натрия и отделяли органическую фазу. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном, а объединенную органическую фазу сушили над сульфатом магния. Растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель 50 мл, дихлорметан:метанол = 10:1). После кристаллизации из смеси диизопропиловый эфир:н-гексан получали N-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-N-изоникотинами д (477 мг).

ЯМР (DMCO-d₆, δ): 1,4 (2H, м), 1,83 (2H, искаженный т, J=11 Гц), 2,01 (3H, с), 2,69 (1H, шир. т, J=11 Гц), 3,14 (1H, шир. д, J=12 Гц), 3,83 (1H, шир. д, J=14,1 Гц), 4,03 (1H, м), 4,33 (1H, шир. д, J=13,1 Гц), 7,75 (2H, дд, J=1,7, 4,4 Гц), 8,62 (1H, д, J=7,5 Гц), 8,72 (2H, дд, J=1,6, 4,4 Гц).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 248.

Пример 8

К суспензии гидрохлорида 1-ацетил-4-аминопиперидина (715 мг) в дихлорметане (7 мл) прибавляли диизопропилэтиламин (1,83 мл) и раствор 4-фторбензолсульфонилхлорида (0,83 мг) в дихлорметане (2 мл) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 6,5 часов реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водой, насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли. После сушки над сульфатом магния растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель 50 мл, дихлорметан:метанол от 50:1 до 20:1). После промывания диизопропиловым эфиром получали N-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-4-фторбензолсульфонамид (859 мг).

ЯМР (DMCO-d₆, δ): 1,21 (2H, м), 1,54 (2H, м), 1,94 (3H, с), 2,66 (1H, шир. т, J=10,8 Гц), 3,02 (1H, дт, J=2,9, 12,0 Гц), 3,22 (1H, м), 3,64 (1H, шир. д, J=14,0 Гц), 4,05 (1H, шир. д, J=13,2 Гц), 7,44 (2H, т, J=8,9 Гц), 7,8-8,0 (3H, м).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 301.

Пример 9

К раствору О-фенил N-(4-пиридил)карбамата (0,81 г) в хлороформе (10 мл) прибавляли гидрохлорид 1-ацетил-4-амино-пиперидина (0,68 г) и триэтиламин (1,06 мл) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 1 дня смесь превращалась в раствор. Растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель 100 мл, дихлорметан: метанол = от 10:1 до 5:1 и силикагель 50 мл, дихлорметан:метанол:водный аммиак = 10:1:0,1). Растворители из требуемых фракций удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (5 мл) и дихлорметане (5 мл) и прибавляли к раствору 4 н. хлористый водород в диоксане (1,5 мл).

Растворители удаляли при пониженном давлении, и остаток азеотропно упаривали с метанолом. После кристаллизации из диизопропилового эфира и н-гексана получали

5 N-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-N'-(4-пиридил)мочевину (343 мг).

ЯМР (DMCO-d₆, δ): 1,1-1,6 (2H, м), 1,77 (2H, м), 2,01 (3H, с), 2,94 (1H, шир. т, J=10,4 Гц), 3,22 (1H, шир. т, J=10,1 Гц), 3,76 (2H, м), 4,05 (1H, д, J=13,6 Гц), 7,60 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,83 (2H, д, J=6,8 Гц), 8,52 (2H, д, J=7,1 Гц), 11,21 (1H, с), 14,66 (1H, шир. с).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 263.

Пример 10

15 К суспензии гидрохлорида 1-ацетил-4-аминопиперидина (536 мг) в дихлорметане (5 мл) прибавляли 4-фторфенилизоцианат (575 мкл) и диизопропилэтиламин (5,75 мкл) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 3 часов реакционную смесь разбавляли дихлорметаном. Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенную органическую фазу сушили над сульфатом магния и удаляли растворители при пониженном давлении. После кристаллизации из диизопропилового эфира и н-гексана получали

20 N-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-N'-(4-фторфенил)мочевину (448 мг).

ЯМР (DMCO-d₆, δ): 1,1-1,5 (2H, м), 1,80 (2H, искаженный т, J=10 Гц), 2,00 (3H, с), 2,77 (1H, шир. д, J=10,8 Гц), 3,14 (1H, шир. д, J=11,1 Гц), 3,5-3,9 (2H, м), 4,16 (1H, шир. д, J=13,2 Гц), 6,15 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,05 (2H, т, J=8,9 Гц), 7,40 (2H, дд, J=5,0, 9,2 Гц), 8,37 (1H, с).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 280.

Пример 11

К раствору 4-(4-фторбензоиламино)пиперидина (0,25 г) в дихлорметане (5 мл) прибавляли по очереди пиридин (0,14 мл) и метилхлорформат (87 мкл) при 0°C. Смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 1 часа. К смеси прибавляли N,N-диметиламинопиридин (0,13 г) и оставляли при перемешивании еще на 1 час. Реакционную смесь растворяли в смеси воды и этилацетата. Отделенный органический слой промывали по очереди хлористоводородной кислотой (1 н.), водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли и сушили над сульфатом магния. При упаривании при пониженном давлении получали остаток, который растирали с диизопропиловым эфиром, получая

50 4-(4-фторбензоиламино)-1-метоксикарбонилпиперидин (0,265 г).

ЯМР (DMCO-d₆, δ): 1,3-1,6 (2H, м), 1,75-1,9 (2H, м), 2,8-3,05 (2H, м), 3,60 (3H, с), 3,85-4,1 (2H, м), 7,29 (2H, т, J=9 Гц), 7,90 (2H, дд, J=6,9 Гц), 8,30 (1H, д, J=8 Гц).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 281.

Пример 12

К раствору 4-(4-фторбензоиламино)пиперидина (0,25 г) в пиридине (5 мл) прибавляли по очереди 4-трифторбензол-сульфонилхлорид (0,219 г) и

каталитическое количество

N,N-диметиламинопиридина при 0°C. Смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 1 часа, затем растворяли в смеси воды и дихлорметана. Отделенный органический слой промывали по очереди хлористоводородной кислотой (1 н.), водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли и сушили над сульфатом магния. При упаривании при пониженном давлении получали остаток, который растирали с диизопропиловым эфиром, получая

4-(4-фторбензоиламино)-1-(4-трифторфенилсульфонил)-пиперидин (0,38 г).

ЯМР (DMCO-d₆, δ): 1,45-1,7 (2H, м), 1,8-1,95 (2H, м), 2,35-2,55 (2H, м), 3,5-3,85 (3H, м), 7,28 (2H, т, J=9 Гц), 7,50 (2H, т, J=9 Гц), 7,75-7,95 (4H, м), 8,31 (1H, д, J=8 Гц).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 381.

Пример 13

К раствору

4-(4-фторбензоиламино)пиперидина (0,15 г) в дихлорметане (5 мл) прибавляли по очереди пиридин (82 мкл) и 4-трифторметоксибензоилхлорид (106 мкл) при 0°C. Смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 4 часов, затем растворяли в смеси воды и дихлорметана. Отделенный органический слой промывали по очереди хлористоводородной кислотой (1 н.), водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли и сушили над сульфатом магния. При выпаривании растворителя при пониженном давлении получали

4-(4-фторбензоиламино)-1-(4-трифторметоксибензоил)пиперидин (205 мг).

ЯМР (DMCO-d₆, δ): 1,3-1,7 (2H, м), 1,7-2,0 (2H, м), 2,7-3,4 (2H, м), 3,4-3,8 (1H, м), 3,9-4,2 (1H, м), 4,2-4,6 (1H, м), 7,30 (2H, т, J=9 Гц), 7,35-7,6 (4H, м), 7,91 (2H, дд, J=6,9 Гц), 8,35 (1H, д, J=8 Гц).

Масс-спектр (LD) (m/z): 433,2.

Пример 14

К раствору

4-(4-фторбензоиламино)пиперидина (0,15 г) в дихлорметане (5 мл) прибавляли по очереди пиридин (0,14 мл) и метансульфонилхлорид (96 мкл) при 0°C. Смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 1 часа. К смеси прибавляли N,N-диметиламинопиридин (0,13 г) и оставляли при перемешивании еще на 1 час. Реакционную смесь растворяли в смеси воды и дихлорметана. Отделенный органический слой промывали по очереди хлористоводородной кислотой (1 н.), водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли и сушили над сульфатом магния. При упаривании при пониженном давлении получали остаток, который растирали с диизопропиловым эфиром, получая

4-(4-фторбензоиламино)-1-метилсульфонилпиперидин (0,30 г).

ЯМР (DMCO-d₆, δ): 1,45-1,7 (2H, м), 1,8-2,05 (2H, м), 2,7-2,95 (2H, м), 2,88 (3H, с), 3,5-3,65 (2H, м), 3,8-4,05 (1H, м), 7,30 (2H, т, J=9 Гц), 7,91 (2H, дд, J=6,9 Гц), 8,36 (1H, д, J=8 Гц).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 301.

Пример 15

К раствору

N-(пиперидин-4-ил)-N'-(4-фторфенил)мочевин (0,3 г) в тетрагидрофуране (4 мл) прибавляли по очереди пиридин (0,28 мл), метилхлорформиат (98 мкл) и каталитическое количество N,N-диметиламинопиридина при 0°C. Смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь растворяли в смеси воды и этилацетата. Отделенный органический слой промывали по очереди хлористоводородной кислотой (1 н.), водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли и сушили над сульфатом магния. При упаривании при пониженном давлении получали остаток, который растирали с диизопропиловым эфиром, получая

N-(1-метоксикарбонилпиперидин-4-ил)-N'-(4-фторфенил)-мочевину (0,312 г).

ЯМР (DMCO-d₆, δ): 1,1-1,4 (2H, м), 1,7-1,9 (2H, м), 2,8-3,1 (2H, м), 3,5-3,75 (1H, м), 3,59 (3H, с), 3,75-3,95 (2H, м), 6,15 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,05 (2H, т, J=9 Гц), 7,37 (2H, дд, J=5,9 Гц), 8,37 (1H, с).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 296.

Пример 16

К раствору

N-(пиперидин-4-ил)-N'-(4-фторфенил)мочевин (0,3 г) в тетрагидрофуране (4 мл) прибавляли по очереди N,N-диметиламинопиридин (0,23 г) и 4-фторбензолсульфонилхлорид (0,25 г) при 0°C. Смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь растворяли в смеси воды и дихлорметана. Отделенный органический слой промывали по очереди хлористоводородной кислотой (1 н.), водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли и сушили над сульфатом магния. При упаривании при пониженном давлении получали остаток, который растирали с диизопропиловым эфиром, получая

N-(1-(4-фторфенилсульфонил)-пиперидин-4-ил)-N'-(4-фторфенил)мочевину (0,468 г).

ЯМР (DMCO-d₆, δ): 1,3-1,6 (2H, м), 1,75-1,95 (2H, м), 2,45-2,7 (2H, м), 3,35-3,6 (3H, м), 6,14 (1H, д, J=7,5 Гц), 7,03 (2H, т, J=9 Гц), 7,34 (2H, дд, J=5,9 Гц), 7,50 (2H, т, J=9 Гц), 7,75-7,95 (2H, м), 8,31 (1H, с).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 396.

Пример 17

К суспензии

N-(пиперидин-4-ил)-4-фторбензамида (0,5 г) в дихлорметане (5 мл) прибавляли пиридин (218 мкл), дихлорметан (5 мл) и бензоилхлорид (290 мкл) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 3,5 часов в смесь вливали воду (5 мл). Органический слой отделяли и промывали водой и насыщенным раствором соли. После сушки над сульфатом магния растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, от смеси толуол:этилацетат = 1:1 до этилацетата). После промывания диизопропиловым эфиром получали

N-(1-бензоилпиперидин-4-ил)-4-фторбензами
д (515 мг).

ЯМР (DMCO-d₆, δ): 1,50 (2H, шир. с),
1,85 (2H, шир. с), 2,8-3,3 (2H, м), 3,61
(1H, м), 4,1 (1H, м), 4,35 (1H, м), 7,29
(2H, т, J=8,9 Гц), 7,3-7,5 (5H, м), 7,92
(2H, дд, J=5,6, 8,9 Гц), 8,34 (1H, д, J=7,9 Гц).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 327.

Пример 18

К суспензии

N-(пиперидин-4-ил)-4-фторбензамида (556 мг)
в дихлориметане (5 мл) прибавляли
пивалоилхлорид (0,37 мл), пиридин (0,24 мл)
и N,N-диметиламинопиридин (25 мг) при
температуре окружающей среды. После
перемешивания в течение 1 дня смесь
разбавляли дихлорметаном и промывали
водой и насыщенным раствором соли. После
сушки над сульфатом магния растворители
удаляли при пониженном давлении. После
растирания с диизопропиловым эфиром
получали
N-(1-пивалоилпиперидин-4-ил)-4-фторбензам
ид (305 мг).

ЯМР (DMCO-d₆, δ): 1,20 (9H, с), 1,41
(2H, м), 1,7-1,9 (2H, м), 2,91 (2H, шир. т,
J=11,9 Гц), 4,07 (1H, м), 4,27 (2H, шир. д,
J=13,3 Гц), 7,29 (2H, т, J=8,9 Гц), 7,92
(2H, дд, J=5,5, 8,9 Гц), 8,30 (1H, д, J=7,8 Гц).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 329.

Пример 19

К суспензии

N-(пиперидин-4-ил)-4-фторбензамида (556 мг)
в дихлорметане (6 мл) прибавляли
циклопропанкарбоновую кислоту (0,20 мл),
1-гидроксibenзотриазол (338 мг) и
гидрохлорид
1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиими
да (480 мг) при температуре окружающей
среды. После перемешивания в течение 21
часа смесь разбавляли дихлорметаном и
промывали водой, насыщенным раствором
гидрокарбоната натрия и насыщенным
раствором соли. После сушки над сульфатом
магния растворители удаляли при
пониженном давлении. После кристаллизации
из диизопропилового эфира получали
N-(1-циклопропилкарбонилпиперидин-4-ил)-4-
фторбензамид (627 мг).

ЯМР (DMCO-d₆, δ): 0,6-0,8 (4H, м),
1,2-1,6 (2H, м), 1,7-2,0 (2H, м), 1,85 (1H,
м), 2,72 (1H, м), 3,21 (1H, м), 4,04 (1H,
м), 4,30 (2H, м), 7,29 (2H, т, J=8,9 Гц),
7,92 (2H, дд, J=5,6, 8,9 Гц), 8,31 (1H, д,
J=7,7 Гц).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 313.

Пример 20

1-Трет-бутоксикарбонил-4-(4-фторфенилка
рбамоил)-пиперазин (0,30 г) растворяли в
растворе хлористого водорода в этилацетате
(4 н., 2 мл) и перемешивали данный раствор
при температуре окружающей среды в
течение 1 часа. Растворитель удаляли
выпариванием при пониженном давлении,
получая

1-(4-фторфенилкарбамоил)пиперазин (3 мл) в
виде белого порошка, который растворяли в
дихлорметане (3 мл), и прибавляли к смеси по
очереди пиридин (0,25 мл),
4-трифторметоксibenзоилхлорид (0,146 мл) и
каталитическое количество N,
N-диметиламинопиридина. После
перемешивания при температуре
окружающей среды в течение 12 часов смесь
промывали по очереди хлористоводородной

кислотой (0,5 н.), водным раствором
гидрокарбоната натрия и насыщенным
раствором соли, сушили над сульфатом
магния и упаривали при пониженном
давлении. Остаток хроматографировали на
силикагеле (50 мл) при элюировании 0-3%
метанола в дихлорметане, получая
1-(4-фторфенилкарбамоил)-4-(4-трифтормето
ксibenзоил)-пиперазин (0,19 г).

ЯМР (DMCO-d₆, δ): 3,2-3,8 (8H, м), 7,08
(2H, т, J=9 Гц), 7,35-7,5 (4H, м), 7,5-7,65
(2H, м).

Масс-спектр (LD) (m/z): 434,1.

Пример 21

Следующее соединение получали,
используя метилхлорформат в качестве
реакционноспособного производного по
карбоксигруппе, способом, аналогичным
способу примера 20.

1-Метоксикарбонил-4-(4-фторфенилкарба
моил)пиперазин

ЯМР (DMCO-d₆, δ): 3,3-3,5 (8H, м), 3,62
(3H, с), 7,07 (2H, т, J=9 Гц), 7,44 (2H, дд,
J=5,9 Гц), 8,62 (1H, с).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 282.

Пример 22

Смесь N-ацетилпиперидин-4-карбоновой
кислоты (514 мг), 1-гидроксibenзотриазола
(405 мг), гидрохлорида
1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиими
да (575 мг) и 4-фторанилина (284,2 мл) в
дихлорметане (5 мл) перемешивали в
течение 18 часов при температуре
окружающей среды. Смесь разбавляли
дихлорметаном и промывали водой,
насыщенным водным раствором
гидрокарбоната натрия, водой и насыщенным
раствором соли. После сушки над сульфатом
магния растворители удаляли при
пониженном давлении. Остаток очищали
колоночной хроматографией (силикагель (40
мл, дихлорметан:метанол = 15:1). После
растирания с диизопропиловым эфиром
получали

1-ацетил-4-(4-фторфенил)карбамоилпиперид
ин (532 мг).

ЯМР (DMCO-d₆, δ): 1,3-1,7 (2H, м), 1,8
(2H, м), 2,01 (3H, с), 2,5 (2H, м), 3,05
(1H, шир. т, J=10,6 Гц), 3,87 (1H, шир. д,
J=14,1 Гц), 4,40 (1H, шир. д, J= 13,1 Гц),
7,12 (2H, т, J=8,9 Гц), 7,61 (2H, дд, J=5,1,
9,1 Гц), 9,96 (1H, с).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 265.

Пример 23

К раствору

1-ацетилпиперазин-4-сульфонилхлорида
(0,91 г) в хлороформе (10 мл) прибавляли
4-фторанилин (0,38 мл) и триэтиламин (0,56
мл) при температуре окружающей среды.
После перемешивания в течение 6 дней
растворители удаляли при пониженном
давлении. Остаток очищали колоночной
хроматографией (силикагель 100 мл,
дихлорметан:метанол = 19:1). После
промывания диизопропиловым эфиром
получали

1-ацетил-4-(4-фторфенил)сульфамоилпипера
зин (716 мг).

ЯМР (CDCl₃, δ): 1,97 (3H, с), 3,09 (4H,
м), 3,37 (4H, м), 7,20 (4H, м), 10,00 (1H, с).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 302.

Пример 24

К раствору

О-трет-бутил(1-ацетилпиперидин-4-ил)карбам
ата (0,97 г) в N, N-диметилформамиде (10 мл)

прибавляли 60% гидрид натрия (0,18 г) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 40 минут к реакционной смеси прибавляли 4-фторбензилбромид (0,6 мл). После дополнительного перемешивания в течение 4 часов реакционную смесь выливали в смесь этилацетата (50 мл) и воды (10 мл). Органическую фазу отделяли и промывали водой и насыщенным раствором соли. После сушки над сульфатом магния растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель 100 мл, толуол:этилацетат = от 1:1 до 1:2). После кристаллизации из диизопропилового эфира и н-гексана получали О-третбутил N-(4-фторбензил)-N-(1-ацетилпиперидин-4-ил) карбамат (922 мг).

ЯМР (DMCO-d₆, δ): 1,35 (9H, шир. с), 1,3-1,8 (4H, м), 1,95 (3H, с), 2,3-2,6 (1H, м), 2,97 (1H, м), 3,80 (1H, шир. д, J=15,2 Гц), 4,0 (1H, м), 4,32 (2H, с), 4,2-4,6 (1H, м), 7,0-7,4 (4H, м).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 295.

Пример 25

К раствору О-трет-бутил N-(4-фторбензил)-N-(1-ацетилпиперидин-4-ил) карбамата (0,5 г) в дихлорметане (5 мл) прибавляли 4 н. хлористый водород в диоксане (5 мл). Реакционную смесь разбавляли диизопропиловым эфиром и собирали осадки фильтрованием. После сушки при пониженном давлении получали гидрохлорид 1-ацетил-4-(4-фторбензил)-аминопиперидина (409 мг).

ЯМР (DMCO-d₆+D₂O, δ): 1,54 (2H, м), 2,02 (3H, с), 2,0-2,3 (2H, м), 2,4-2,7 (1H, м), 3,04 (1H, шир. т, J=12,1 Гц), 3,29 (1H, м), 3,9 (1H, м), 4,17 (2H, с), 4,44 (1H, шир. д, J=13,6 Гц), 7,27 (2H, т, J=8,9 Гц), 7,66 (2H, шир. т, J=6,8 Гц).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 251.

Пример 26

К раствору

N-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-4-фторбензамид а (529 мг) в N,N-диметилформамиде (5 мл) прибавляли гидрид натрия (0,1 г). После перемешивания в течение 45 минут к раствору прибавляли йодистый метил (623 мл). После перемешивания в течение 45 минут смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и водой (50 мл). Органическую фазу отделяли и промывали водой и насыщенным раствором соли. После сушки над сульфатом магния растворители удаляли при пониженном давлении. После растирания с диизопропиловым эфиром получали N-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-N-метил-4-фторбензамид (248 мг).

ЯМР (DMCO-d₆, δ): 1,65 (4H, м), 2,00 (3H, с), 2,78 (3H, с), 3,8 (1H, м), 4,4 (1H, м), 2,0-4,6 (3H, шир. м), 7,26 (2H, т, J=8,9 Гц), 7,46 (2H, дд, J=5,6, 8,7 Гц).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 301.

Пример 27

Суспензию 1-ацетилпиперазина (0,627 г), 2-хлор-4'-фторацетофенона (0,844 г) и гидрокарбоната калия (0,735 г) в ацетонитриле (12 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 дней. После удаления твердого вещества фильтрованием фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая остаток,

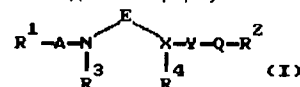
который хроматографировали на силикагеле (100 м) элюированием 0-5% метанола в дихлорметане. Требуемое соединение в свободной форме растворяли в этилацетате (2 мл) и прибавляли к данному раствору раствор хлористого водорода в этилацетате (4 н., 2 мл). Образовавшийся осадок собирали фильтрованием, промывали диизопропиловым эфиром и сушили в вакууме, получая гидрохлорид 1-ацетил-4-(4-фторфенилкарбонилметил)пиперазина (1,47 г).

ЯМР (DMCO-d₆, δ): 2,06 (3H, с), 2,95-3,8 (6H, м), 3,9-4,15 (1H, м), 4,2-4,45 (1H, м), 5,13 (2H, с), 7,48 (2H, т, J=9 Гц), 8,09 (2H, дд, J=5,9 Гц).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 265.

Формула изобретения:

1. Соединение формулы I



в которой R¹ представляет собой C₁-C₆ алканоил, C₁-C₆ алкоксикарбонил, бензоил, бензоил, замещенный галоген (C₁-C₆) алкокси, C₁-C₆ алкилсульфонил, фенилсульфонил, фенилсульфонил, замещенный галогеном; или цикло (C₃-C₆) алкилкарбонил,

R² представляет собой фенил, фенилокси или фениламино, где каждый фенил может быть замещен галогеном, пиридил, или пиридиламино;

A представляет собой одинарную связь;

E представляет собой этилен;

X представляет собой CH;

Y представляет собой -N(R⁵)- (где R⁵ представляет собой водород);

Q представляет собой -C(O)- или -SO₂;

R³ и R⁴, взятые вместе, образуют этилен, и его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, где Q представляет собой -C(O)-.

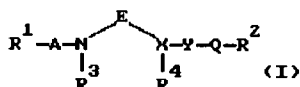
3. Соединение по п.2, представляющее собой

N-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-4-фторбензамид.

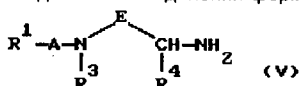
4. Соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль для производства лекарственного средства для лечения и/или предупреждения нарушений центральной нервной системы у млекопитающих.

5. Соединение по п.4 или его фармацевтически приемлемая соль, где нарушение центральной нервной системы выбрано из амнезии, шизофрении или слабоумия.

6. Способ получения соединения формулы I



где R¹, R², R³, R⁴, A, E, Q, X и Y такие, как указано в п.1, или его соли путем взаимодействия соединения формулы V



или его соли с соединением формулы III HO-Q_a-R², [III]

RU 2208608 C2

или его реакционноспособным производным по карбокси- или сульфогруппе, или его солью, где в вышеуказанных формулах Q_a представляет собой $-C(O)-$ или $-SO_2-$; R^1, R^2, R^3, R^4, A и E такие, как указано в п.1.
7. Фармацевтическая композиция для лечения и/или профилактики нарушений

центральной нервной системы, содержащая соединение по п.1 в качестве активного ингредиента в сочетании с фармацевтически приемлемым, в существенной степени нетоксичным носителем или эксципиентом.
8. Фармацевтическая композиция по п.7, где нарушение центральной нервной системы выбрано из амнезии, шизофрении или слабоумия.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

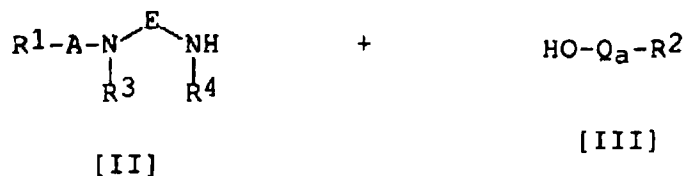
50

55

60

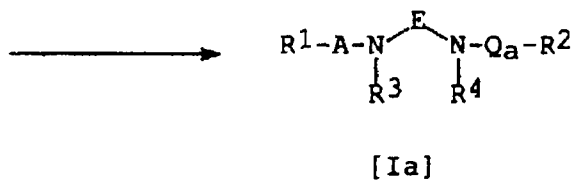
RU 2208608 C2

Способ 1



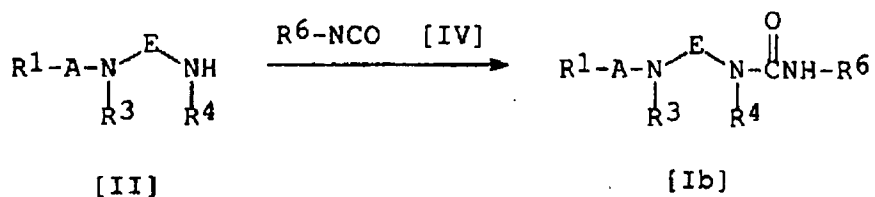
или его соль

или его реакционноспособное
производное по карбокси- или
сульфогруппе, или его соль



или его соль

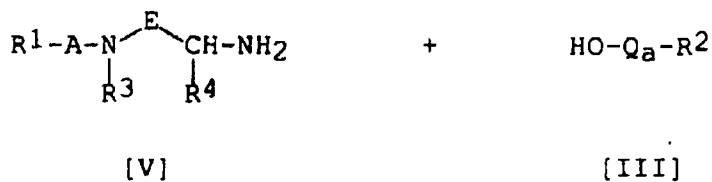
Способ 2



или его соль

или его соль

Способ 3

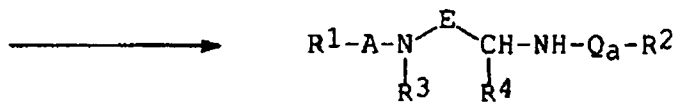


или его соль

или его реакционноспособное
производное по карбокси- или
сульфогруппе, или его соль

RU 2208608 C2

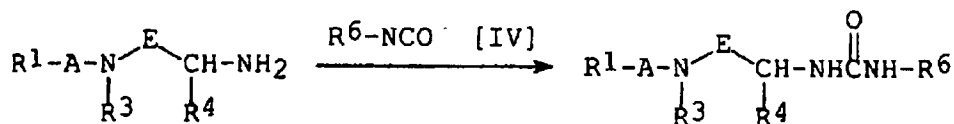
RU 2208608 C2



[Ic]

или его соль

Способ 4



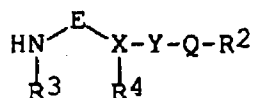
[V]

[Id]

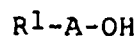
или его соль

или его соль

Способ 5



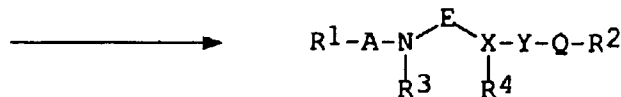
[VI]



[VII]

или его соль

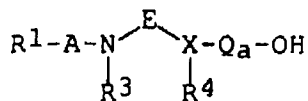
или его реакционноспособное
производное по карбокси- или
сульфогруппе, или его соль



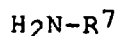
[I]

или его соль

Способ 6



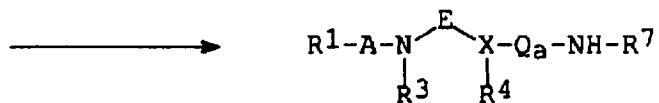
[VIII]



[IX]

или его реакционноспособное
производное по карбокси- или
сульфогруппе, или его соль

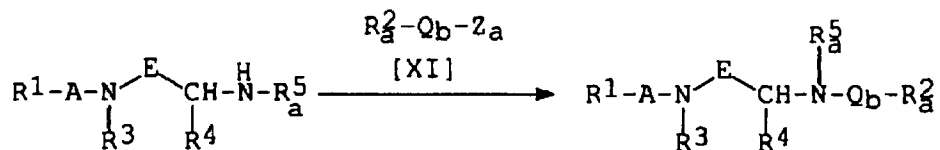
или его соль



[Ie]

или его соль

Способ 7



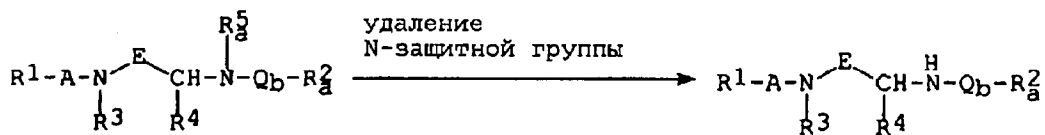
[X]

или его соль

[If]

или его соль

Способ 8



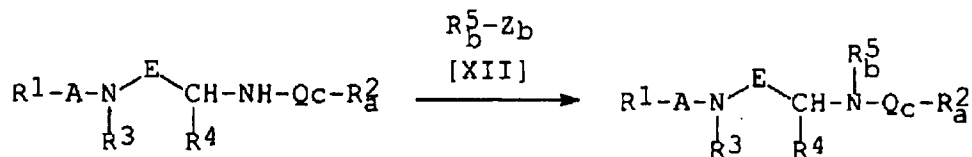
[If]

или его соль

[Ig]

или его соль

Способ 9



[Ih]

или его соль

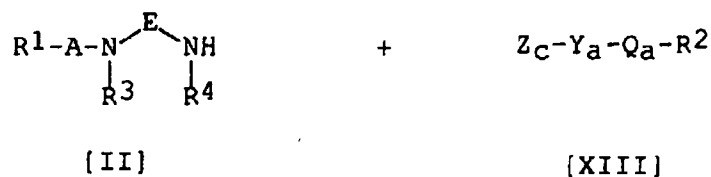
[Ii]

или его соль

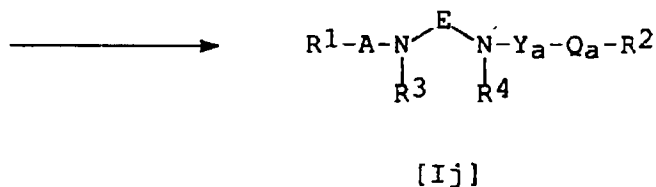
RU 2208608 C2

RU 2208608 C2

Способ 10



или его соль



или его соль

где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A, E, Q, X и Y, каждый, являются такими, как определены выше,

Q_a представляет $\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-}$ или $\text{-SO}_2\text{-}$,

R^6 представляет арил, который может быть замещен подходящим(и) заместителем(ми), или пиридил,

R^7 представляет низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, цикло(низший)алкил, арильную или гетероциклическую группу, каждая из которых может быть замещена подходящим(и) заместителем(ми),

R^{5_a} представляет N-защитную группу,

R^{2_a} представляет низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, цикло(низший)алкил, арильную или гетероциклическую группу, каждая из которых может быть замещена подходящим(и) заместителем(ми),

Q_b представляет $\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-}$ или $\text{-SO}_2\text{-}$,

Z_a является остатком кислоты,

Q_c является $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$,

R⁵_b представляет низший алкил,

Z_b является остатком кислоты,

Z_c является остатком кислоты, и

Y_a представляет низший алкилен.

Таблица 1

Тестируемое соединение (пример №)	Доза (мг/кг)	Эрекция пениса (число/час)
6	0,32	0,71 _± 0,29
10	1,0	0,78 _± 0,22
13	1,0	0,43 _± 0,20
2	1	1,14
19	0,32	0,75

RU 2208608 C2

RU 2208608 C2